

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3663202号
(P3663202)

(45) 発行日 平成17年6月22日(2005.6.22)

(24) 登録日 平成17年4月1日(2005.4.1)

(51) Int. Cl.⁷

F 1

A 6 1 K 31/497
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02A 6 1 K 31/497
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02

請求項の数 25 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-299605 (P2003-299605)
(22) 出願日 平成15年8月25日(2003.8.25)
(65) 公開番号 特開2004-83590 (P2004-83590A)
(43) 公開日 平成16年3月18日(2004.3.18)
審査請求日 平成15年10月1日(2003.10.1)
(31) 優先権主張番号 0219680.8
(32) 優先日 平成14年8月23日(2002.8.23)
(33) 優先権主張国 英国 (GB)

早期審査対象出願

前置審査

(73) 特許権者 300022641
アストラゼネカ アクチボラグ
スウェーデン 151 85 セーデル
テルイエ (無償地)
(74) 代理人 100089705
弁理士 社本 一夫
(74) 代理人 100076591
弁理士 増井 忠武
(74) 代理人 100075270
弁理士 小林 泰
(74) 代理人 100080137
弁理士 千葉 昭男
(74) 代理人 100096013
弁理士 喜田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療上の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)-2-(4-[1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド又はその製剤的に許容される塩の、温血動物における前立腺癌の治療に使用する医薬品の製造における使用。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の、温血動物における前立腺癌細胞において異常増殖を低下させること又は前立腺癌の分化を誘導することに使用する医薬品の製造における使用。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の、温血動物における前立腺癌細胞においてアポトーシスを誘導することに使用する医薬品の製造における使用。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の、温血動物における前立腺癌細胞の供給血管において抗血管新生及び血管標的剤として使用する医薬品の製造における使用。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の、前立腺癌を有する温血動物における抗血管新生剤として使用する医薬品の製造における使用。

10

20

【請求項 6】

癌が転移状態にある、請求項 1～5 項のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 7】

癌が非転移状態にある、請求項 1～5 項のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 8】

癌が骨転移を生じている、請求項 1～5 項のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の、前立腺癌を有する温血動物における骨転移の阻害剤と浸潤の阻害剤として使用する医薬品の製造における使用。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の、前立腺癌を有する温血動物における骨転移の阻害剤として使用する医薬品の製造における使用。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の、前立腺癌を有する温血動物における骨転移の予防に使用する医薬品の製造における使用。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の、前立腺癌を有する温血動物における骨転移の治療に使用する医薬品の製造における使用。

【請求項 13】

温血動物がヒトである、請求項 1～12 項のいずれか 1 項に記載の使用

【請求項 14】

N-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)-2-(4-[1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド又はその製剤的に許容される塩を有効成分として含む前立腺癌治療剤。

【請求項 15】

前立腺癌細胞において異常増殖を低下させる又は前立腺癌細胞の分化を誘導する、請求項 14 に記載の癌治療剤。

【請求項 16】

前立腺癌細胞においてアポトーシスを誘導する、請求項 14 に記載の癌治療剤。

【請求項 17】

前立腺癌細胞の供給血管における抗血管新生及び血管標的剤である、請求項 14 に記載の癌治療剤。

【請求項 18】

抗血管新生剤である、請求項 14 に記載の癌治療剤。

【請求項 19】

前立腺癌が転移状態にある、請求項 14～18 項のいずれか 1 項に記載の癌治療剤。

【請求項 20】

前立腺癌が非転移状態にある、請求項 14～18 項のいずれか 1 項に記載の癌治療剤。

【請求項 21】

前立腺癌が骨転移を生じている、請求項 14～18 項のいずれか 1 項に記載の癌治療剤

【請求項 22】

骨転移の阻害剤および浸潤の阻害剤である、請求項 14 に記載の癌治療剤。

【請求項 23】

骨転移の阻害剤である、請求項 14 に記載の癌治療剤。

【請求項 24】

骨転移の予防剤である、請求項 14 に記載の癌治療剤。

【請求項 25】

骨転移の治療剤である、請求項 14 に記載の癌治療剤。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

本出願は、N-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)-2-(4-[1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド(N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide、以下「化合物(1)」とも記載する)又はその製剤的に許容される塩と、ヒトのような温血動物における癌の治療におけるその使用に関する。本発明はまた、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩を含有する医薬組成物の、ヒトのような温血動物において癌を治療する方法における使用と、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩を含有する医薬組成物の、ヒトのような温血動物において疼痛を治療する方法における使用と、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物において疼痛を治療することに使用する医薬品の製造における使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

癌には、全世界で推定1000万人が罹患している。この数字には、発症数、罹患数、及び死亡数が含まれる。アジアからは440万より多い癌症例が報告され、これには世界で最高の発症率を有する東アジアからの250万症例が含まれる。比較すると、ヨーロッパは280万症例、北米は140万症例、そしてアフリカは627,000症例を有する。

20

【0003】

例えば、英国と米国では、3人のうち1人以上がその人生のある時点で癌を発症する。米国における癌死亡数は、年あたり約600,000を数えると推定され、4名の死亡の約1名であり、全死亡率において心臓病に次いで二番目であり、1〜14歳の年齢の子どもの死因としては不慮の事故に次いで二番目である。米国における癌の推定発症数は、約90万症例の非メラニン性(基底及び扁平細胞)皮膚癌を除き、現在、年間約1,380,000例の新患である。

【0004】

癌は英国でも主たる死因であり、1997年には(非メラノーマ性皮膚癌を除き)ほぼ260,000例の新患が記録されている。癌は、主に高齢者が罹患する疾患であり、65歳の症例が65歳以上の人々に起きている。英国の平均寿命は19世紀の半ば以来ほとんど倍になったので、癌のリスク集団が増加している。心臓病のような他の死因による死亡率が近年低下したのに対し、癌による死亡数は比較的安定したままである。この結果、3人に1人がその生存期間の間に癌と診断され、4人に1人が癌で死亡することになる。75歳未満の人々では、癌による死亡数が、虚血性心疾患及び卒中を含む循環系の疾患による死亡数を上回る。2000年には、151,200の癌死亡数があった。このうち1/5以上(22%)が肺癌であり、1/4(26%)が大腸癌、乳癌、及び前立腺癌であった。

30

【0005】

全世界で、ある特定のタイプの癌(胃癌、乳癌、皮膚癌、等)の発症及び死亡率にはかなり地理的な格差があり、これは人種、文化、及び特に環境の影響に帰せられている。200種以上の異なるタイプの癌が存在するが、英国と米国で診断される全症例の半数以上を、4つの主要タイプである肺癌、乳癌、前立腺癌、及び結直腸癌が占める。前立腺癌は全世界の男性で四番目に多い悪性腫瘍であり、年間推定400,000例の新患が診断され、すべての新しい癌症例の3.9%を占める。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

癌を治療する現行の選択肢には、外科的切除、外部ビーム放射線療法、及び/又は全身

50

化学療法が含まれる。これらはある形態の癌では一部成功しているが、他の癌では成功していない。新たな治療上の療法への明瞭なニーズが存在する。

【0007】

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) とアヘン剤は、疼痛緩和において主要クラスの薬剤である。しかしながら、両方とも望ましくない副作用を保有することが知られている。NSAIDsは胃腸の刺激を引き起こすことが知られていて、アヘン剤は習慣性となることが知られている。従って、疼痛の管理及び処置についても新たな療法への明瞭なニーズが存在する。

【0008】

最近、エンドセリンA受容体アンタゴニストが癌の治療において潜在的に有用であるものとして同定された (Cancer Research, 56, 663-668, 1996年2月15日、及び Nature Medicine, 第1巻、第9号、1999年9月9日、944-949)。

【0009】

エンドセリンは、3つのアイソフォーム、エンドセリン-1 (ET-1)、エンドセリン-2、及びエンドセリン-3を含む、内因性の21アミノ酸ペプチドのファミリーである。これらのエンドセリンは、それぞれの対応するプロエンドセリンの $\text{Trp}^{21}-\text{Val}^{12}$ 結合がエンドセリン変換酵素で切り離されて形成される。これらのエンドセリンは、これまで知られている中で最も強力な血管収縮剤であり、特徴的な長い作用時間を有する。これらは、細胞の増殖及び有糸分裂誘発、血管外遊走 (extravasation)、及び化学遊走を含む、広範囲の他の活性を示し、いくつかの他の血管作用剤とも相互作用する。

【0010】

エンドセリンは、血管内皮、血管平滑筋、腎臓、肝臓、子宮、気道、腸、及び白血球を含む、ある範囲の組織及び細胞ソースから放出される。放出は、低酸素状態、せん断ストレス (shear stress)、身体損傷、及び広範囲のホルモン及びサイトカインにより刺激することが可能である。癌を含む、ヒトの多数の疾患状態において、エンドセリンレベルの上昇が見出されてきた。

【0011】

本発明は、化合物 (I) が特に強力な抗癌剤であるという驚くべき知見に関わる。化合物 (I) は、WO96/40681号においてエンドセリン受容体アンタゴニストとして記載されている。WO96/40681号においては、ある種の癌を含むヒトのいくつかの疾患状態では、エンドセリンレベルの上昇が見出されたことが認められてはいるが、この化合物が、それをかくも強力な抗癌剤にする、特別に有益な効能、代謝、及び毒性学上のプロファイルを保有するというヒントも示唆もない。WO96/40681号に記載のエンドセリン受容体は、心臓血管系疾患のためにのみクレームされている。例えば、WO96/40681号の導入部の記載においては、これらの化合物が、「高血圧、肺性高血圧、心臓若しくは脳循環系の疾患、及び腎臓病」を含む疾患及び医学的状態の治療に有用であると述べられている。特許請求の範囲は以下の医学的疾患状態を列挙する：「高血圧、肺性高血圧、うっ血性心不全、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、急性及び慢性腎不全、虚血性卒中、くも膜下出血、間欠性跛行、臨界四肢虚血 (critical limb ischaemia)、喘息、又は一般外科若しくは移植後の臓器不全」。WO96/40681号からは、この化合物がそれをかくも強力な抗癌剤にする、特に有益な効能、代謝、及び毒性学上のプロファイルを保有するというヒントも示唆もない。実は、本発明者らは、驚くべきことに、化合物 (I) が特異的なエンドセリンA (ET_A) アンタゴニストであり、エンドセリンB (ET_B) に対しては測定可能な活性を有さないことを確認したのである。

【0012】

ET_A 受容体は、同定された2つのエンドセリン受容体のうち、腫瘍学においてより重要な病理学上の受容体であることが、以下の多様な機序により示されてきた：異常な細胞増殖の低下において (Bagnato et al., (1995), Clin Cancer Res 1, 1059-1066)；抗アポトーシス剤として (Wu Wang et al., (1997), Biochem J., 328, 733-737)；抗血管新

10

20

30

40

50

生剤として (Spinella et al., (2002), J. Biol. Chem., 277 (31), 27850-27855) ; 及び、骨転移の阻害剤として (Guise et al., ASCO (2000) 抄録331、及び Nelson, et al., (1999), Urology 53, 1063-1069)、さらに、癌における一般的な合併罹患状態である疼痛を仲介することにおいて、大量のエンドセリン-1は疼痛を引き起こし、疼痛感作状態を引き起こすが、これはE_{TA} アントゴニストによって阻害することが可能である (例えば、Davat et al., (1998), Neuroreport 9, 2279-2283 及び De Mello et al., (1998), Pain, 77, 261-269) ことが示された (Dahlof et al., (1990), J Hypertens, 8, 811-817)。故に、本発明のもう1つの側面において、化合物(1)は、エンドセリン系により仲介される疼痛、特にエンドセリン-1レベルの上昇に関連した疼痛の予防又は治療のために投与される。

【0013】

一方、E_{TB} 受容体はアポトーシスのシグナル伝達に関与しているという証拠が現れている (例えば、Cattaruzza et al., (2002), FASEB J. 14 (7), 991-998 及び Okazawa et al., (1998), J. Biol Chem, 273, 12581-12592)。プロアポトーシス経路を遮断することは癌の治療において望ましくはないので、E_{TB} 受容体は影響を受けない一方で、E_{TA} 受容体は特異的に標的とする化合物ならば、癌の治療において最高に有用であろう。化合物(1)は、そのような化合物である。

【0014】

化合物(1)は、E_{TA} 受容体に特異的に作用することによって、測定可能なE_{TB} 活性を有するエンドセリン/アントゴニストに優る多くの利点を有する。例えば、化合物(1)は、投与者又は処方医師がE_{TB} 活性の徴候 (例えば、浮腫) に用心しつつ化合物(1) 用量の力価を判定することなく、患者へ投与することが可能であろう。さらに、E_{TB} 副作用はないであろうから、より高用量を投与することが潜在的に可能であろう。

【0015】

E_{TB} 阻害のもう1つの欠点は、それが血漿エンドセリンの上昇を引き起こすことである。そのため、混合E_{TA}/E_{TB} 阻害剤、あるいはE_{TA} 受容体を選択的に標的とするが依然として測定可能なE_{TB} 活性を有する化合物では、同一の有益なE_{TA} 効果を生じるためには、治療の経過につれてより高用量の阻害剤や化合物が必要となる可能性がある。特異的なE_{TA} 阻害剤であれば、この問題に遭遇しないだろう。

【課題を解決するための手段】

【0016】

したがって、本発明によれば、ヒトのような温血動物における癌の治療に使用するための化合物(1)又はその製剤的に許容される塩が提供される。

1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩が言及される場合、これは化合物だけに言及する。もう1つの側面において、これは化合物(1)の製剤的に許容される塩に言及する。

【0017】

本発明のもう1つの特徴によれば、ヒトのような温血動物における癌の治療に使用する医薬品の製造における、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩が提供される。

本発明のこの側面のさらなる特徴によれば、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の有効量をヒトのような温血動物へ投与することを含む、癌を治療する方法が提供される。

【0018】

本発明のこの側面のさらなる特徴によれば、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩を製剤的に許容される希釈剤又は担体とともに含む、ヒトのような温血動物における癌の治療に使用するための医薬組成物が提供される。

【0019】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における癌細胞において異常増殖を低下 (reduction) させること又は癌細胞の分化を誘導することにおける使用が提供される。

【0020】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における癌細胞において異常増殖を低下させること又は癌細胞の分化を誘導することに使用する医薬品の製造における使用が提供される。

【0021】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の有効量をヒトのような温血動物へ投与することを含む、癌細胞において異常増殖を低下させるか又は癌細胞の分化を誘導するための方法が提供される。

【0022】

本発明のこの側面のさらなる特徴によれば、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩を製剤的に許容される希釈剤又は担体とともに含む、ヒトのような温血動物における癌細胞において異常増殖を低下させること又は癌細胞の分化を誘導することに使用する医薬組成物が提供される。

10

【0023】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における癌細胞においてアポトーシスを誘導することにおける使用が提供される。

【0024】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における癌細胞においてアポトーシスを誘導することに使用する医薬品の製造における使用が提供される。

20

【0025】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の有効量をヒトのような温血動物へ投与することを含む、癌細胞においてアポトーシスを誘導する方法が提供される。

【0026】

本発明のこの側面のさらなる特徴によれば、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩を製剤的に許容される希釈剤又は担体とともに含む、ヒトのような温血動物における癌細胞においてアポトーシスを誘導することに使用する医薬組成物が提供される。

【0027】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物において癌細胞の供給血管における抗血管新生及び血管標的剤としての使用が提供される。

30

【0028】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物において癌細胞の供給血管における抗血管新生及び血管標的剤として使用する医薬品の製造における使用が提供される。

【0029】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の有効量をヒトのような温血動物へ投与することを含む、癌細胞の供給血管における抗血管新生及び血管標的剤を提供する方法が提供される。

40

【0030】

本発明のこの側面のさらなる特徴によれば、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩を製剤的に許容される希釈剤又は担体とともに含む、ヒトのような温血動物において癌細胞の供給血管における抗血管新生及び血管標的剤として使用される医薬組成物が提供される。

【0031】

用語「血管標的剤」により、化合物(1)の作用部位が腫瘍ではなく血管構造そのものであると理解されるべきである。

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒ

50

トのような温血動物における抗血管新生剤としての使用が提供される。

【0032】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における抗血管新生剤として使用する医薬品の製造における使用が提供される。

【0033】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の有効量をヒトのような温血動物へ投与することを含む、抗血管新生効果を提供する方法が提供される。

【0034】

本発明のこの側面のさらなる特徴によれば、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩を製剤的に許容される希釈剤又は担体とともに含む、ヒトのような温血動物において抗血管新生剤として使用される医薬組成物が提供される。

【0035】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における骨転移の阻害剤と浸潤の阻害剤としての使用が提供される。

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における骨転移の阻害剤と浸潤の阻害剤として使用する医薬品の製造における使用が提供される。

【0036】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の有効量をヒトのような温血動物へ投与することを含む、骨転移の阻害と浸潤の阻害をする方法が提供される。

【0037】

本発明のこの側面のさらなる特徴によれば、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩を製剤的に許容される希釈剤又は担体とともに含む、ヒトのような温血動物における骨転移の阻害剤と浸潤の阻害剤として使用される医薬組成物が提供される。

【0038】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における骨転移の阻害剤としての使用が提供される。

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における骨転移の阻害剤として使用する医薬品の製造における使用が提供される。

【0039】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の有効量をヒトのような温血動物へ投与することを含む、骨転移を阻害する方法が提供される。

本発明のこの側面のさらなる特徴によれば、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩を製剤的に許容される希釈剤又は担体とともに含む、ヒトのような温血動物における骨転移の阻害剤として使用する医薬組成物が提供される。

【0040】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における骨転移の予防における使用が提供される。

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における骨転移の予防に使用する医薬品の製造における使用が提供される。

【0041】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の有効量をヒトのような温血動物へ投与することを含む、骨転移を予防する方法が提供される。

本発明のこの側面のさらなる特徴によれば、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩を製剤的に許容される希釈剤又は担体とともに含む、ヒトのような温血動物における骨

10

20

30

40

50

転移の予防に使用する医薬組成物が提供される。

【0042】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における骨転移の治療における使用が提供される。

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における付転移の治療に使用する医薬品の製造における使用が提供される。

【0043】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の有効量をヒトのような温血動物へ投与することを含む、骨転移を治療する方法が提供される。

本発明のこの側面のさらなる特徴によれば、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩を製剤的に許容される希釈剤又は担体とともに含む、ヒトのような温血動物における骨転移の治療に使用する医薬組成物が提供される。

【0044】

本発明のさらなる側面において、骨転移の阻害、治療、及び/又は予防が提供され、ここで該骨転移は、腎臓癌、甲状腺癌、肺癌、乳癌、又は前立腺癌から生じるものである。

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における上昇したエンドセリン-1産生に関連した疼痛の予防又は治療における使用が提供される。

【0045】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における上昇したエンドセリン-1産生に関連した疼痛の予防又は治療に使用する医薬品の製造における使用が提供される。

【0046】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の有効量をヒトのような温血動物へ投与することを含む、上昇したエンドセリン-1産生に関連した疼痛を治療する方法が提供される。

【0047】

本発明のこの側面のさらなる特徴によれば、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩を製剤的に許容される希釈剤又は担体とともに含む、ヒトのような温血動物における上昇したエンドセリン-1産生に関連した疼痛の予防又は治療に使用する医薬組成物が提供される。

【0048】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における疼痛の予防又は治療における使用が提供される。

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における疼痛の予防又は治療に使用する医薬品の製造における使用が提供される。

【0049】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の有効量をヒトのような温血動物へ投与することを含む、疼痛を治療する方法が提供される。

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物におけるET_A受容体の刺激に関連した疼痛の予防又は治療における使用が提供される。

【0050】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の、ヒトのような温血動物におけるET_A受容体の刺激に関連した疼痛の予防又は治療に使用する医薬品の製造における使用が提供される。

【0051】

本発明のもう1つの側面において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の有効

10

20

30

40

50

量をヒトのような温血動物へ投与することを含む、 ET_A 受容体の刺激に関連した疼痛を治療する方法が提供される。

【0052】

癌に言及する場合、それは特に、食道癌、骨髄腫、肝細胞癌、膵臓癌、子宮頸部癌、ユーイング腫瘍、神経芽細胞腫、カポシ肉腫、卵巣癌、乳癌、結直腸癌、前立腺癌、膀胱癌、メラノーマ、肺癌—非小細胞肺癌 (NSCLC) 及び小細胞肺癌 (SCLC)、胃癌 (gastric cancer)、頭頸部癌、腎癌、リンパ腫、及び白血病を意味する。より特別には、それは前立腺癌を意味する。さらに、より特別には、それは SCLC、NSCLC、結直腸癌、卵巣癌、及び/又は乳癌を意味する。さらに、より特別には、それは SCLC を意味する。さらに、より特別には、それは NSCLC を意味する。さらに、より特別には、それは結直腸癌を意味する。さらに、より特別には、それは卵巣癌を意味する。さらに、より特別には、それは乳癌を意味する。さらに、より特別には、それは膀胱癌、食道癌、胃癌 (gastric cancer)、メラノーマ、子宮頸部癌、及び/又は腎癌を意味する。さらにそれは、子宮内膜、肝臓、胃 (stomach)、甲状腺、血腫、及び/又は脳の癌を意味する。本発明のもう1つの側面において、癌はメラノーマでない。本発明のもう1つの態様において、特別には、癌が転移状態 (metastatic state) にあり、そしてさらに特別には、癌が骨への転移をおこす。本発明のさらなる態様において、特別には癌が転移状態にあり、そしてさらに特別には、癌が皮膚転移をおこす。本発明のさらなる態様において、特別には癌が転移状態にあり、そしてさらに特別には、癌がリンパ転移をおこす。本発明のさらなる態様においては、癌が非転移状態 (non-metastatic state) にある。

【0053】

癌が転移状態にあるときに、化合物 (I) は原発腫瘍部位と転移巣の両方に作用すると理解されるべきである。化合物 (I) は、転移を予防し、治療し、そして阻害する。

本発明の1つの側面において、疼痛に言及する場合、これは上昇したエンドセリン-1 レベルに関連した疼痛である。本発明のもう1つの側面において、これは、 ET_B ダウンレギュレーション (異常な ET_A 刺激及び/又はエンドセリン-1 レベルの上昇をもたらす) が起こった状況から生じる、 ET_A 受容体の刺激に関連した疼痛である。特別には、これは癌に関連した疼痛である。より特別には、前立腺癌に関連した疼痛である。

【0054】

本発明のこの側面のさらなる特徴によれば、化合物 (I) 又はその製剤的に許容される塩を製剤的に許容される希釈剤又は担体とともに含む、ヒトのような温血動物における ET_A 受容体の刺激に関連した疼痛の予防又は治療に使用する医薬組成物が提供される。

【0055】

さらに、化合物 (I) は、急性並びに慢性の疼痛状態を含む、様々な起源及び原因の疼痛の治療及び/又は予防に有用であると期待される。化学的、機械的、放射線 (日焼けを含む)、熱性 (火傷を含む)、感染性、又は炎症性の組織外傷又は痛により引き起こされる疼痛、術後疼痛、分娩後疼痛、関節状態 (慢性関節リウマチや骨関節炎のような) に関連した疼痛、歯の状態 (虫歯や歯肉炎のような) に関連した疼痛、筋筋膜性及び腰の疼痛、骨障害 (骨粗鬆症、悪性腫瘍の高カルシウム血症、及びベージェット病のような) に関連した疼痛、ならびに、スポーツ外傷及び捻挫に関連した疼痛等が例示される。

【0056】

また、中軽若しくは末梢起源の神経性疼痛 (neuropathic pain) も化合物 (I) で治療するか又は予防することが可能であろう。これらの疼痛状態の例は、三叉神経痛に関連した疼痛、帯状疱疹後神経痛 (PHN, postherpetic neuralgia) に関連した疼痛、糖尿病性単/多発神経障害に関連した疼痛、神経外傷に関連した疼痛、脊髄損傷に関連した疼痛、卒中後中枢神経 (central post stroke) に関連した疼痛、多発性硬化症に関連した疼痛、及びパーキンソン病に関連した疼痛である。

【0057】

潰瘍、月経困難、子宮内膜症、過敏性腸症候群、消化不良等により引き起こされるような、内臓起源の他の疼痛状態も化合物 (I) で治療するかまたは予防することが可能であ

10

20

30

40

50

ろう。

【0058】

本発明のさらなる側面は、神経障害性 (neuropathic) の疼痛状態または中枢性の疼痛状態の経口治療に化合物 (1) を使用することである。

好適な製剤的に許容される塩には、例えば、アルカリ金属 (ナトリウム、カリウム、又はリチウムのような) との塩、アルカリ土類金属 (カルシウム又はマグネシウムのような) との塩、アンモニウムとの塩、及び、生理学的に許容されるカチオンを提供する有機塩基との塩 (メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンなどの塩のような) が含まれる。さらに、好適な製剤的に許容される塩には、ハロゲン化水素、硫酸、リン酸との製剤的に許容される酸付加塩や、クエン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、及び p-トルエンスルホン酸のような有機酸との製剤的に許容される酸付加塩が含まれる。

【実施例】

【0059】

以下の in vivo 及び in vitro 試験は、化合物 (1) の腫瘍学における効力を決定するために使用することが可能である。

1) ヒトエンドセリン受容体結合アッセイ

ヒト組織 E_TA 若しくは E_TB 受容体をマウス赤白血病 (MEL) 細胞において発現させ、¹²⁵I-標識 E_T-1 を放射リガンドとして使用する競合結合試験用膜を調製した。化合物 (1) の存在下 (10^{-10} ~ 10^{-4} M、片対数増加)、インキュベーションを行い (3 組で)、95% 信頼限界で、幾何平均 pIC₅₀ 値として E_T-1 結合の阻害を表した。

【0060】

(結果)

化合物 (1) の E_TA 受容体での pIC₅₀ (リガンドの 50% を置き換えるのに必要とされる化合物の濃度の負の対数) は、8.27 [8.23 ~ 8.32] (n = 4) であった。置換曲線は、ほぼ単一の勾配を有する正規曲線であった。化合物 (1) の E_TB 受容体への測定可能な親和性 (affinity) は認められず、このアッセイの感度限界内に十分に入る濃度 10^{-4} M での平均置換率は、1.2 ± 0.7% (n = 3) であった。

【0061】

(結論)

化合物 (1) はヒト E_TA 受容体へ的高親和性リガンドであり、E_TA 受容体に特異的であり、有意な E_TB 受容体親和性は示さない。

【0062】

2) 転移癌の治療薬としての化合物 (1) : 骨芽細胞データ

E_T-1 誘導性 MAPK 刺激の化合物 (1) を用いた阻害

化合物 (1) は、原発性腫瘍の治療だけでなく、転移性腫瘍の治療や転移性沈着物 (deposit) の中及び周囲における新骨の病理学的産生の治療にも、ある役割を担う可能性がある。以下に記載するのは、骨芽細胞の骨病理の治療における化合物 (1) の有用性を示す実験である。

【0063】

進行性前立腺癌を有する患者の骨転移領域に見られる重要な臨床病理は、不適切な骨芽細胞の刺激として表れる。即ち、前立腺腫瘍の転移が骨に存在すると、新骨の正味の産生 (net production) と、最終的には、転移性沈着物の周囲における骨密度の増加をもたらす (Cancer Metastasis Rev. 2001; 20 (3-4): 333-49 に概説される)。この病理の背後にある仮説の機序は、二次性骨腫瘍の確立初期に転移性前立腺細胞から E_T-1 が放出されることである。

【0064】

骨芽細胞の E_T-1 刺激は、前立腺腫瘍の骨転移における新骨の病理学的形成における重要なステップとして記載されている (Invest New Drugs. 2002; 20 (2): 173-82)。E

10

20

30

40

50

T-1は、ET_A受容体の刺激と後続するのMAPキナーゼのリン酸化により、骨芽細胞の増殖及び分化を直接誘導するだけでなく、他の成長因子 (growth factors) を産生するように骨芽細胞を刺激するように作用することが示された (Bone, 1999; 24(4): 315-20 と J Bone Miner Res. 2002; 17(10): 1774-84)。このようにして、ET_A受容体の刺激は骨の成長と、成長因子の局部環境への放出により、転移性腫瘍細胞の生存及び増殖を引き起こす。故に、転移性沈着物中の腫瘍細胞及び骨芽細胞は、その増殖応答で互いを助け、骨形成を制御および制限する正常な調節機構を打破する、「悪循環」に参画するのである (Nat Rev Cancer. 2002; 2(8): 584-93)。

【0065】

以下に記載の実験において、本発明者は、骨芽細胞においてMAPキナーゼを刺激するET-1の能力を最初に示す。この刺激は、この細胞の増殖と、成長因子の骨芽細胞からの放出において重要であることが示された経路の活性化とを、促進する。

【0066】

次いで、発明者は、ET_Aアンタゴニストである化合物(I)がこのET-1刺激の有効なアンタゴニストであることを示す。

(方法)

MC3T3.E1/J1細胞株は、C57BL/6マウス新生仔頭蓋冠由来の親細胞株、MC3T3-E1 (インビトロゲンから入手可能) から単離された。MC3T3.E1/J1細胞株は骨芽細胞株として記載される。以下に記載の実験を開始するために、MC3T3.E1/J1細胞を、血清含有培地において 2.4×10^4 細胞/ウェル(24穴プレート)の密度でプレート培養し、48時間インキュベートした。この細胞をPBSにおいて2回洗浄し、血清不足培地において約17時間再インキュベートした。

【0067】

この段階で、細胞を、化合物(I)と共に又は化合物(I)なしで30分間インキュベートしてから、成長因子(PDGF又はET-1)で3分間刺激した。次いで、すべての培地を除去し、細胞を溶解し、電気泳動/ウェスタンブロット用に-20℃で保存した。電気泳動/ウェスタンブロットでは、抗ホスホ-p44/42MAPK (Thr202/204)抗体と抗ホスホAKT (Ser473)抗体(いずれもセル・シグナリング・テクノロジーから市販されている)を用いたブローディングにより、リン酸化MAPKとリン酸化Aktを位置決定した。このタンパク質のバンドを密度測定により定量し、任意密度測定単位(arbitrary densitometry units)としてプロットした。リン酸化MAPKレベルを全MAPKレベルに対して正規化した。

【0068】

(結果)

細胞をET-1で3分間刺激すると、骨芽細胞株MC3T3.E1/J1においてMAPKリン酸化が増加した。標準的な成長因子であるPDGFでこの細胞を刺激しても、MAPKリン酸化が増加した。化合物(I)は、骨芽細胞におけるET-1誘導性MAPKリン酸化を阻害した。

【0069】

表1 骨芽細胞株MC3T3.E1/J1におけるET-1誘導性MAPKリン酸化の化合物(I)による阻害

【0070】

10

20

30

40

【表1】

表1 造骨細胞系MC3T3-E1/J1における、ET-1誘導性
MAPKリン酸化の化合物(1)による阻害

環境	平均値
完全培地	151.70
無血清培地	100.00
ET-1 100nm	312.78
ET-1 100nm	369.85
+化合物(1) 20μm	109.18
+化合物(1) 10μm	105.15
+化合物(1) 1μm	157.41
+化合物(1) 0.1μm	422.11

10

【0071】

このデータは図1及び図2に示される。

註：上記の実験は、特別なMC3T3-E1/J1細胞株の使用には依存するものではないので、例えば、市販の親細胞株MC3T3-E1を使用して実施することも可能である。

20

【0072】

3) 血管新生の阻害剤としての化合物(1)

ET-1によるETA受容体活性化は、文献記載の様々な機序により仲介される腫瘍の増殖及び進行へ寄与するから、ETAを特異的に阻害することは、骨転移に対するその効果とはまた別に、原発性腫瘍に対しても有益な効果をもたらすだろう。上記の機序には、抗アポトーシス、直接的及び間接的な増殖促進、及び細胞運動性の促進が含まれる(Nat Rev Cancer. 2003; 3(2): 110-6)。

【0073】

より最近、ますます注目されているのは、腫瘍の血管新生における主要プレーヤーとしてのETA受容体により仲介されるET-1の役割である(J Cardiovasc Pharmacol. 2000; 36: S135-9)。機序の研究により、低酸素誘導因子、HIF-1α(J Biol Chem. 2002; 277: 27850-5)の直接的な誘導による強力な血管新生因子VEGF(Life Sci. 1998; 63(6): 477-84)の産生において、ETA受容体が重要であることが示されている。エンドセリン及びETA受容体の腫瘍血管形成におけるこの役割を裏付ける文献が増加しているが、これらについても、ごく最近BagnatoとSpinellaにより概説された(Trends Endocrinol Metab. 2003; 14(1): 44-50)。

30

【0074】

以下に記載の実験において、我々は、ヒト腫瘍細胞を動物モデルに接種した後に新たに形成された腫瘍により誘導される血管新生に及ぼす化合物(1)の効果を示す。

40

(方法)

腫瘍細胞をヌードマウスの皮内へ接種し、化合物(1)を25mg/kg若しくは50mg/kg、又は担体を、1日1回経口で与えた。初回用量は細胞移植後の当日に与え、マウスは5日後に屠殺した。腫瘍を中心とする1cm²領域を検査し、腫瘍を供給するその領域内の血管分岐部の数を計数した。試験薬(化合物(1))で処置した動物の腫瘍供給血管の数と担体で処置した動物の腫瘍供給血管の数を比較し、化合物(1)の効果を血管数の低率下として算出した。

【0075】

(結果)

50

化合物(Ⅰ)で処置した動物においては、担体を投与した対照に比較して、腫瘍周囲の血管密度の低下が生じた。化合物(Ⅰ)による血管カウントの低下は、5回の *in vivo* 試験において、結腸の細胞株と前立腺の細胞株により誘導された腫瘍の周囲で認められた。

【0076】

【表2】

表2 原発性腫瘍における血管新生の化合物(Ⅰ)による阻害

細胞系	腫瘍タイプ	化合物(Ⅰ)用量(mg/kg)	血管カウントの阻害 ¹
LOVO	結腸	50	20% (P=0.001)
LOVO	結腸	50	28% (P<0.001)
LOVO	結腸	25	28% (P<0.001)
DU145	前立腺	50	30% (P<0.05)
DU145	前立腺	25	38% (P<0.001)

¹ANOVA検定により、担体対照と比較して統計解析した。

【0077】

上記の細胞株は市販されている。1つの供給元はATCC (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション)である。LOVOのATCC番号はCCL-229である。DU145のATCC番号はHTB-81である。

【0078】

(考察)

我々は、化合物(Ⅰ)が、*in vitro* においてET-1伸性の骨芽細胞MAPキナーゼ活性化の有効な阻害剤であること、並びに、*in vivo* において原発性腫瘍の血管新生を阻害するのに有効であることを示した。このことにより、転移性前立腺癌の治療法としてのこの薬剤の潜在能力が確かめられる。なぜなら、この薬剤には、MAPK経路により仲介される病理学的な骨密度増加を防ぐこと(骨芽細胞増殖の阻害により)並びに骨ミクロ環境において腫瘍細胞の生存及び増殖を助ける成長因子の放出を阻害することに有益な効果を有する可能性があり、さらに原発性腫瘍での抗血管新生効果を有する可能性があるからである。

【0079】

4) ヒトエンドセリン系におけるエンドセリン受容体アンタゴニストとしての化合物(Ⅰ)

ヒト前胸血流は、上腕に圧迫帯を当ててから静脈圧より少し上に加圧して、腕からの静脈ドレナージを一時的に妨げることによって、評価できる。対応する静脈ドレナージがなくなるため、腕への動脈血流により前胸には血液がたまり腫脹するが、これを鋭敏な圧力ゲージで検出できる。動脈血管収縮剤であるET-1を上腕動脈へ注入すると、動脈流入量の低下により前胸膨張が低下する。この血管収縮は、血管内皮や関連する平滑筋にあるエンドセリン受容体により仲介される。

【0080】

(方法)

エンドセリン受容体を介したET-1の血管収縮効果に拮抗する化合物(Ⅰ)の能力をこのモデルで検討する試験を、18~65歳の健康男性被験者において実施した。8名の被験者に、化合物(Ⅰ)10mg、化合物(Ⅰ)30mg、及びプラセボを、無作為の二重盲検法で、少なくとも7日間離れた試験日に単回経口投与した。化合物(Ⅰ)の投薬後2~4時間の間に、ET-1へ反応する前胸血管収縮を評価した。

【0081】

10

20

30

40

50

(結果)

全体的に、化合物(1)は、注入ET-1へ反応する前脳血流量において、プラセボと比較して統計的に有意な($p=0.0210$)低下をもたらし、試験で用いた用量の間には明らかに用量反応関係が認められた。このことは、化合物(1)がヒトエンドセリン系におけるエンドセリン受容体アンタゴニストであることを示す。

[0082]

5) 耐容性を評価する用量漸増試験における化合物(1)と、転移性前立腺癌の患者に1日1回経口投与した化合物(1)の薬物動態

以下の試験を実施して、転移性前立腺癌の被検者における最大耐容量(MWTD, maximum well tolerated dose)を決定することが可能である。この試験は、前立腺特異抗原(PSA)に対する化合物(1)の効果を観察し、骨転移の血清学的バイオマーカーに対する化合物(1)の効果を観察し、そして転移性前立腺癌を有する被検者における化合物(1)の薬物動態の特性を決定することを可能にする。

[0083]

(方法)

骨転移の証拠(試験エントリーの3ヶ月以内の骨スキャンにより確定される)がある前立腺癌の患者がこの試験に使用できる。化合物(1)は錠剤の形態で1日1回経口投与することが可能である。開始用量として120mgが使用可能である。被検者には28日間か、又は中止基準が満たされるまで試験薬を投与することが可能である。各用量レベルにつき転移性前立腺癌を有する被検者を3名まで登録することが可能である。

[0084]

化合物(1)投与の1週間後に、各被検者において耐容性の正式評価を行うことが可能である。ある一団の2名の被検者が、化合物(1)の1週間連続投与後に用量制限毒性(DLT)を経験しなかったときには、用量漸増が可能である。用量は各ステップで2倍にする。特定の用量レベルで1名の被検者がDLTを経験する場合には、次の用量レベルへ漸増させるためには、2名の追加被検者は同じ用量でDLTを経験してはならない。

[0085]

被検者は、中止基準が満たされなければ、28日間治療を継続することが可能である。ある一団の少なくとも2名の被検者が、投与後のどの時点でも十分に耐えられないと考えられる用量を与えられたときは、用量漸増を終了させ、その用量未満で最も近い用量をMWTDとする。

[0086]

以下の結果が観察可能である:

- ・有害事象の発症率及び重篤性;
- ・化合物(1)で治療した被検者における、1、2、及び4週目のPSA濃度(全体とフリーの全体に対する比率);
- ・化合物(1)投与前から化合物(1)投与後1、2、及び4週までのPSA(全体とフリーの全体に対する比率)の変化
- ・化合物(1)投与前のレベルから化合物(1)投与の1、2、及び4週後のレベルまでの、骨転移に関連する血清マーカー(骨アルカリホスファターゼ)の変化;及び
- ・単回投薬と頻回投薬後の定常状態での化合物(1)の血清濃度及び諸変数。

[0087]

(疼痛緩和の試験)

化合物(1)の鎮痛効果は、例えば、Wacnik et al., Journal of Neuroscience (2001), 21, 9355 に記載される癌疼痛のマウスモデルにおいて測定することが可能である。

[0088]

本発明のさらなる態様において、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩は、癌の発症に先立って、細胞又は個体へ投与される。例えば、癌を発症するリスクのある人を、癌の発症を予防するか又は阻害する、及び/又は転移の発症を予防するために、化合物(1)又はその製剤的に許容される塩で処置することが可能である。

10

20

30

40

50

【0089】

化合物(1)又はその製剤的に許容される塩は、当技術分野で知られた方法により、治療若しくは予防上の使用のためにヒトのような温血動物へ投与することが可能である。投与は、腫瘍部位に直接的に、又は特に、全身投与で行うことが可能である。

【0090】

化合物(1)又はその製剤的に許容される塩は、通常の医薬組成物の形態で、治療若しくは予防上の使用のためにヒトのような温血動物へ投与することが可能である。この組成物は、例えば錠剤又はカプセル剤として経口投与に、無菌の溶液剤、懸濁液剤、又は乳化剤として非経口投与(静脈内、皮下、筋肉内、血管内、又は注入等)に、軟膏剤又はクリーム剤として局所投与に、又は坐剤として直腸投与に適した形態であってよい。一般に、上記の組成物は、通常の賦形剤を使用する通常のやり方で調製することが可能である。例えば、化合物(1)は、以下のように賦形剤を使用して、錠剤として製剤化することが可能である。

【0091】

化合物(1)；
 ラクトース水和物(充填剤)；
 クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤)；
 ポビドン(結合剤)；
 ステアリン酸マグネシウム(滑沢剤)；
 ヒプロメロース(フィルムコート成分)；
 ポリエチレングリコール300(フィルムコート成分)；及び
 二酸化チタン(フィルムコート成分)。

【0092】

化合物(1)又はその製剤的に許容される塩の投与される量は、所望の医薬効果を提供するのに十分なものである。例えば、化合物(1)は、毎日1g未満の単位用量で温血動物へ経口的に投与することが可能であろう。特に、化合物(1)は、1日につき250mg未満の単位用量で温血動物へ投与することが可能であろう。本発明のもう1つの側面において、化合物(1)は、1日につき130mg未満の単位用量で温血動物へ投与することが可能であろう。化合物(1)は、1日につき50mg未満の単位用量で温血動物へ投与することが可能であろう。

【図面の簡単な説明】

【0093】

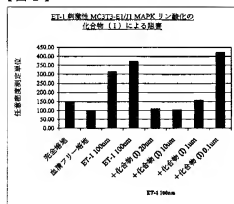
【図1】試験2からの、骨芽細胞株MC3T3.E1/J1におけるET-1誘導性MAPKリン酸化の化合物(1)による阻害を示すウェスタンブロットである。タンパク質をゲルに泳動させてからニトロセルロース膜へ移し、ここで一次及び二次抗体を使用してプローブする。以下の略号を使用する：SCM：血清含有培地 SFM：無血清培地

【図2】試験2からの、骨芽細胞株MC3T3.E1/J1におけるET-1誘導性MAPKリン酸化の化合物(1)による阻害を図示するグラフである。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

C 0 7 D 413/14

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 413/14

(74)代理人 100111420

弁理士 金本 恵子

(72)発明者 マリアン・バーナイス・アシュフォード

イギリス国チェシャー エスケイ 10・4 ティーザー, アルダーレイ・パーク, マクレスフィールド

(72)発明者 ニゲル・チャールズ・バーラス

イギリス国チェシャー エスケイ 10・4 ティーザー, アルダーレイ・パーク, マクレスフィールド

(72)発明者 フランシス・トーマス・ボイル

イギリス国チェシャー エスケイ 10・4 ティーザー, アルダーレイ・パーク, マクレスフィールド

(72)発明者 アンドリュー・マーク・ヒューズ

イギリス国チェシャー エスケイ 10・4 ティーザー, アルダーレイ・パーク, マクレスフィールド

(72)発明者 ドナ・ジョンストン

イギリス国チェシャー エスケイ 10・4 ティーザー, アルダーレイ・パーク, マクレスフィールド

(72)発明者 シアン・トミコ・タイラー

イギリス国チェシャー エスケイ 10・4 ティーザー, アルダーレイ・パーク, マクレスフィールド

(72)発明者 デビッド・ウィリアム・トンジェ

イギリス国チェシャー エスケイ 10・4 ティーザー, アルダーレイ・パーク, マクレスフィールド

審査官 渡辺 仁

(56)参考文献 特表平 11-509175 (JP, A)

特開 2001-302514 (JP, A)

米国特許出願公開第 2002/0055457 (US, A1)

Anna Bagnato, Autocrine Actions of Endothelin-1 as a Growth Factor in Human Ovarian Carcinoma Cells, Clinical Cancer Research, 1995年, Vol.1, 1059-1066

Jinshyun R. WU-WONG, Endothelin attenuates apoptosis in human smooth muscle cells, Biochemical Journal, 1997年, Vol.328, No.3, 733-737

Francesca Spinella, Endothelin-1 Induces Vascular Endothelial Growth Factor by Increasing Hypoxia-inducible Factor-1 α , Journal of Biological Chemistry, 2002年 8月 2日, Vol.277, No.31, 27850-27855(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A 6 1 K 31/497

C 0 7 D 413/14

C A (STN)

R E G I S T R Y (STN)

MEDLINE (STN)
BIOSIS (STN)
EMBASE (STN)